



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN  
NICOLÁS DE HIDALGO**



**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**MANUAL DE MANEJO EN ANIMALES DE LABORATORIO**

**SERVICIO PROFESIONAL QUE PRESENTA:**

**ADIEL HERIBERTO LÓPEZ GARCÍA**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO VETERINARIO Y ZOOTECNISTA**

**ASESOR**

**MC. LUIS RICARDO GARCÍA VALLEJO**

Morelia Michoacán abril de 2019.



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN  
NICOLÁS DE HIDALGO**



**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y  
ZOOTECNIA**

**MANUAL DE MANEJO EN ANIMALES DE LABORATORIO**

SERVICIO PROFESIONAL QUE PRESENTA:

**ADIEL HERIBERTO LÓPEZ GARCÍA**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**MÉDICO VETERINARIO Y ZOOTECNISTA**

**ASESOR:**

**MC. LUIS RICARDO GARCÍA VALLEJO**

Morelia Michoacán abril de 2019.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres por haberme brindado la oportunidad de estudiar la carrera de medicina veterinaria. Agradezco los consejos sabios que en el momento exacto han sabido darme para no dejarme caer y enfrentar los momentos difíciles de mi vida.

A mis hermanos, por el apoyo que me brindaron durante mi carrera y por haber compartido experiencias valiosas.

Agradezco, Ana Lilia Martínez Rodríguez por el apoyo que ha brindado durante mi carrera, y por los buenos consejos que me ha dado.

Mi más sincero agradecimiento a mi profesor y amigo Luis Ricardo García Vallejo, por aceptar como asesor, por haberme brindado su apoyo y su gran amistad.

Agradezco, a Jaqueline de Lara Vargas, por haber estar conmigo, en los momentos difíciles, estuviste motivándome, sobre todo tu apoyo, ha sido fundamental durante este proceso.

Mi más sincero agradecimiento para el MC. Manuel López Rodríguez, por su gran apoyo que me brindo durante este proceso.

Mi más sincero agradecimiento para el MVZ. Hilario de Jesús Martínez, por el apoyo que me brindo durante este proceso y gracias por amistad.

A la Facultad de Medicina Veterinaria y zootecnia así como la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, por haberme dado la formación de Médico Veterinario Zootecnista, así mismo integrarme al desarrollo productivo de México.

A mis profesores, gracias a sus conocimientos, experiencia enseñanza y consejos, he logrado una etapa de mi vida como Médico Veterinario Zootecnista.

A mis amigos y compañeros, agradezco por el apoyo que me brindaron durante cinco años de compartir experiencias y conocimientos.

## **DEDICATORIAS**

Este trabajo le dedico a mi papa Mario López Juárez, estoy eternamente agradecido por todo el apoyo que me ha brindado, Gracias a usted he alcanzado mis metas con mucho orgullo, por todo el esfuerzo que ha hecho para mi educación.

Le dedico este trabajo, con mucho amor a mi mama Guadalupe García García, por el esfuerzo que ha realizado durante todo estos años y gracias por creer en mí. Ahora estoy finalizando una etapa más de mi vida.

Le dedico este trabajo, con mucho amor y cariño a Jessica Jazmín Gonzales Escamilla, agradezco por confiar en mí, aunque hemos pasado momentos difíciles siempre ha estado brindándome su comprensión y su apoyo.

Le dedico a este trabajo especialmente, a mi hija Sofía Itzayana, desde que llegaste a mi vida detonaste mi felicidad, de mi esfuerzo, fuiste mi motivación más grande para concluir con éxito este trabajo.

A mis abuelos, Juan López Cruz, Carmen Juárez Juárez, Adolfo García Ramírez y Fabiana García López, gracias por el apoyo que han brindado en todo momento.

A mis hermanos Fredy, Juan, Carlos, Uriel y María gracias a ellos por compartir alegrías y tropiezos de los cuales salimos triunfadores y por el apoyo incondicional que me brindaron durante mi carrera.

## ÍNDICE GENERAL

RESUMEN .....	6
ABSTRACT .....	7
INTRODUCCIÓN. ....	8
Capítulo 1.- ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LOS ANIMALES DE LABORATORIO. ....	10
1.1.- Periodo Clásico. ....	10
1.2.- Periodo de la Edad Media. ....	11
1.3.- Periodo de la Edad Moderna. ....	12
1.4.- Periodo de la Ilustración. ....	13
1.5.- Periodo del Siglo XIX.....	14
1.6.- Periodo del Siglo XX.....	14
Capítulo 2. – CARACTERÍSTICAS GENERALES DE UN BIOTERIO.....	16
2.1.- Ubicación.....	16
2.2.- Diseño.....	17
2.3.- Condiciones de alojamiento de animales micro y macro ambiente.....	17
2.4.- Macro ambiente.....	17
2.5.- Micro ambiente.....	19
2.6.- Cuarentena.....	19
2.7.- Características de la construcción y materiales.....	19
Capítulo3.- CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ANIMALES DE LABORATORIO. ....	21
3.1.- Ratón ( <i>Mus musculus</i> ). ....	21
3.2.- Rata ( <i>Rattus norvegicus</i> ). ....	22
3.3.- Hámster de Siria ( <i>Mesocricetus auratus</i> ).....	25

3.4.- Cobayo o cuyo ( <i>Cavia porcellus</i> ).....	26
3.5.- Conejo ( <i>Oryctolagus cuniculus</i> ).....	27
Capítulo 4.- ANATOMÍA GENERAL DE LOS ANIMALES DE LABORATORIO. ...	30
4.1.- Anatomía general del ratón. ....	31
4.2.- Anatomía general de la rata. ....	31
4.3.- Anatomía general del hámster.....	32
4.4.- Anatomía general del cobayo o cuyo. ....	32
4.5.- Anatomía general del conejo. ....	32
Capítulo 5.- CICLO REPRODUCTIVO EN ANIMALES DE LABORATORIO. ....	33
5.1- Tipos de efectos que ocurren en animales de laboratorio. ....	33
5.2- Ciclo estral del ratón. ....	35
5.3.- Ciclo estral de la rata. ....	35
5.4.- Ciclo estral del hámster.....	36
5.5.- Ciclo estral del cobayo. ....	37
5.6.- Cuidados de los roedores.....	37
5.7.- Diagnóstico de gestación en animales de laboratorio. ....	37
5.8.- Ciclo reproductivo del conejo. ....	37
5.9.- Cuidado durante la gestación del conejo. ....	38
5.10.- Periodo de gestación en el conejo. ....	39
Capítulo 6.- MÉTODO DE MANEJO Y SUJECIÓN EN ANIMALES DE LABORATORIO. ....	40
6.1 Clasificación de métodos de sujeción. ....	40
6.2 Manejo y sujeción en el ratón. ....	41
6.3.- Manejo y sujeción en la rata.....	42
6.4.- Manejo y sujeción en el hámster. ....	42

6.5.- Manejo y sujeción en el cobayo.....	43
6.6.- Manejo y sujeción en el conejo.....	44
Capítulo 7.- VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y EXTRACCIÓN DE SUSTANCIAS. ..	45
7.1.- Vías de administración de medicamentos en animales de laboratorio y dosis de aplicación. ....	45
7.2.- Inyección por la vía intramuscular.....	46
7.3.- Inyección por la vía subcutánea. ....	46
7.4.- Inyección por la vía intradérmica.....	47
7.5.- Inyección por la vía intraperitoneal. ....	48
7.6.- Método de extracción de sangre por la vía intravenosa. ....	48
7.7.- Técnicas de extracción de sangre.....	49
7.8.- Extracción de sangre en la zona marginal de la oreja del conejo.....	49
7.9.- Extracción de sangre por el método de transección de la cola.....	50
7.10.- Extracción de sangre por la vía retro – ocular. ....	50
7.11.- Extracción de sangre por la vena safena.....	51
7.12.- Extracción de sangre por punción cardíaca. ....	52
Capítulo 8.- ANESTESIA GENERAL EN ANIMALES DE LABORATORIO. ....	53
8.1.- Clasificación general de anestesia en animales de laboratorio. ....	53
8.2.- Factores a considerar en la elección del agente anestésico. ....	54
8.3.- Periodo de anestesia en animales. ....	54
Capítulo 9.- MÉTODO DE EUTANASIA EN ANIMALES DE LABORATORIO.....	56
9.1.- Recomendaciones de la muerte de animales de laboratorio.....	57
9.2.- Evolución de los métodos para la eutanasia en animales de laboratorio...	58
9.3.- Eutanasia aceptable por métodos físicos en animales de laboratorio. ....	58
9.4.- Eutanasia por métodos químicos utilizados en animales de laboratorio. ...	59

Capítulo 10.- ENFERMEDADES COMUNES QUE AFECTAN A LOS ANIMALES DE LABORATORIO. ....	62
10.1.- Reservorios puerta de entrada de las enfermedades.....	62
10.2.- Vías de transmisión de las enfermedades.....	62
10.3.- Fuente de entrada de los agentes en animales.....	63
10.4.- Microorganismo que provocan las enfermedades en animales de laboratorio. .....	63
CONCLUSIÓN.....	64
REFERENCIAS.....	65

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Condiciones ambientales ideales para los animales de laboratorio. ....	18
<b>Tabla 2.</b> Espacio recomendable para roedores y conejos alojados en jaula. ....	20
<b>Tabla 3.</b> Taxonomía del ratón.....	21
<b>Tabla 4.</b> Constantes fisiológicas del ratón.....	22
<b>Tabla 5.</b> Taxonomía de la rata. ....	22
<b>Tabla 6.</b> Taxonomía del hámster. ....	26
<b>Tabla 7.</b> Taxonomía del cobayo.....	26
<b>Tabla 8.</b> Constantes fisiológicas del cobayo.....	27
<b>Tabla 9.</b> Taxonomía del conejo.....	28
<b>Tabla 10.</b> Signos que se presenta en la ratona durante el ciclo estral. ....	35
<b>Tabla 11.</b> Vías de administración de medicamentos y volumen que se aplica en animales.....	45
<b>Tabla 12.</b> Vías de extracción de sangre en los roedores y en el conejo.....	49
<b>Tabla 13.</b> Otros fármacos que se utilizan en la eutanasia en los roedores y conejo. ....	60



## ÍNDICE DE IMÁGENES

<b>Imagen 1.-</b> Cepa Wistar. Es una de las cepas más tranquilas. ....	23
<b>Imagen 2.-</b> Sprague- Dawley. Es una cepa dócil y de fácil manejo. ....	24
<b>Imagen 3.-</b> Long Evans es una cepa que posee características blanco y negro en particular. ....	24
<b>Imagen 4.-</b> Hámster de Siria o Hámster dorado. ....	25
<b>Imagen 5.-</b> El cobayo es un animal dócil y fácil de manipular. ....	27
<b>Imagen 6.-</b> Nueva Zelanda es una de las cepas que se utiliza para la investigación. ....	28
<b>Imagen 7.-</b> División anatómica en los animales de laboratorio. ....	31
<b>Imagen 8.-</b> Apareamiento en los roedores. ....	36
<b>Imagen 9.-</b> El manejo en el ratón deberá ser suave y evitar que se estrese el animal. ....	41
<b>Imagen 10.-</b> Para un mejor manejo el animal deberá estar tranquila y evitar ruidos. ....	42
<b>Imagen 11.-</b> El hámster se toma con cuidado de la piel. ....	43
<b>Imagen 12.-</b> Manera de sujetar al cobayo. ....	43
<b>Imagen 13.-</b> El conejo se debe sujetar en la piel sin causar daño. ....	44
<b>Imagen 14.-</b> La aplicación de medicamentos y como debe estar sujetado. ....	46
<b>Imagen 15.-</b> El paciente debe estar sujetado para facilitar la aplicación de la sustancia. ....	47
<b>Imagen 16.-</b> La inyección por la epidermis se realiza con cuidado. ....	47
<b>Imagen 17.-</b> Zona de aplicación de medicamento. ....	48
<b>Imagen 18.-</b> Extracción de sangre por la vena marginal. ....	49
<b>Imagen 19.-</b> Extracción de sangre por la vena caudal. ....	50
<b>Imagen 20.-</b> Uso del capilar en la toma de sangre retro- ocular. ....	51
<b>Imagen 21.-</b> Extracción de sangre por la vena safena. ....	51
<b>Imagen 22.-</b> Extracción de sangre por la vía intracardiaca. ....	52
<b>Imagen 23.-</b> En la punta de la cola se puede identificar la sensibilidad en los animales. ....	58
<b>Imagen 24.-</b> Manera correcta de realizar la dislocación cervical. ....	59

## **RESUMEN**

En el presente Manual tiene como objetivo promover la importancia del uso de los animales de laboratorio. En el presente trabajo se hace una revisión de la historia de la experimentación con animales, muchos de los conocimientos de la anatomía, se adquirieron a través de experimentación y observaciones en animales, de acuerdo con la revisión de literatura, hoy en día existen diferentes tipos de bioterios, diferentes cepas que se utilizan para la investigación biomédica, el manejo y sujeción en los animales de laboratorio, la aplicación de sustancias en los animales, por otro lado se describe los métodos de anestesia, de extracción de sangre y el método de eutanasia en roedores y lagomorfos; esta investigación se realizó tomando en cuenta como directriz a la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO).

El uso de los animales de investigación ha sido un factor importante para el avance del conocimiento científico, ha sido relevante para los seres humanos y los mismos animales. El objetivo primordial de este Manual es brindar información certera que mejore el bienestar de los animales, la calidad de la investigación científica y biomédica para dar a conocer las herramientas necesarias, para los interesados en la “Ciencia de los Animales de Laboratorio”.

Esta búsqueda fue realizada a través de recopilación de información por medio de trabajos de investigación, de bibliografía, de información electrónica y se hizo recopilación de basado en la Norma Oficial Mexicana.

**Palabras Clave:** Manej Sujeción en animales de laboratorio. Bioterio.

## **ABSTRACT**

The objective of this Manual is to promote the importance of the use of laboratory animals. In the present work a review of the history of the experimentation with animals is made, many of the knowledge of the anatomy, were acquired through experimentation and observations in animals, according to the literature review, nowadays there are different types of bioterials, different strains that are used for biomedical research, handling and restraint in laboratory animals, the application of substances in animals, on the other hand the methods of anesthesia, blood extraction and the euthanasia method are described in rodents and lagomorphs; this research was carried out taking into account as a guideline to the Official Mexican Standard (NOM-062-ZOO).

The use of research animals has been an important factory for the advancement of scientific knowledge, it has been relevant for humans and the animals themselves. The primary objective of this Manual is to provide accurate information that improves the welfare of animals, the quality of scientific and biomedical research to raise awareness of the necessary tools for those interested in the "Science of Laboratory Animals".

This search was carried out through the collection of information through research, bibliography, and electronic information, and a compilation was made based on the Official Mexican Standard.

**Key Words:** Management and Subjection in laboratory animals. Bioterium.

## **INTRODUCCIÓN.**

Desde que el hombre ha existido sobre la tierra ha padecido de enfermedades, pero como sabemos no solo el hombre ha sufrido padecimientos sino también los animales.

Los orígenes en experimentación animal, surgen a partir de los grandes médicos y filósofos griegos, Aristóteles fue el primero en realizar disecciones, años posteriores Galeno de Pérgamo, realizó varias disecciones anatómicas en varias especies, sin duda alguna los animales han sido un factor clave para las primeras e insipientes investigaciones.

La ciencia ha podido desarrollar avances en cuanto a la medicina; los animales de laboratorio desempeñan un papel importante en la investigación y docencia, siendo los roedores que se utilizan con mayor frecuencia, la finalidad de cualquier estudio experimental es la investigación biomédica, con el uso de las diferentes cepas de animal como son la rata, ratón, hámster, el cuyo y otros animales.

Estos animales son usados principalmente como modelos de investigación para comprender las causas, diagnóstico y tratamiento de enfermedades que afectan a la humanidad y los propios animales, el beneficio es para la humanidad y también para la medicina veterinaria.

El desarrollar vacunas, antibióticos, cirugía cardíaca y otras, así como el trasplante de órganos es solo algunos de estos ejemplos.

Este Manual tiene como objetivo dar a conocer las herramientas necesarias de consulta para todos los interesados en las ciencias de los animales de laboratorio por medio de una investigación y consulta bibliográfica.

Los conocimientos que debe tener el personal de un bioterio, tener en cuenta en los animales de laboratorio, se debe evitar el sufrimiento, evitar el dolor, responsabilidad, o de buscar otras alternativas y respetar los animales, en otras palabras mantener los animales en condiciones adecuadas y con bienestar animal, respetando en lo posible las cinco libertades.

Durante la experimentación es importante mencionar los cuidados necesarios que deben tener los animales de laboratorio como son cuidados sanitarios, para garantizar el ambiente libre de microorganismo patógenos.

Las características y especificaciones para las instalaciones y equipo de laboratorios de pruebas y análisis en materia zoonosanitaria, proporcionan mejores condiciones zoonosanitarias y por lo tanto favorecen la calidad de servicio (NOM-029-ZOO-1995).

Al inicio del contenido de este Manual se encuentra las características de los animales más comunes que se utilizan en los laboratorios o en bioterios, así mismo es importante conocer la anatomía, es de suma importancia conocer las vías de aplicación de medicamentos y métodos de toma de muestras en cada especie, de igual manera conocer las enfermedades más comunes en los animales, es muy significativo conocer el manejo, sujeción, las vías de administración de anestésicos y fármacos, conocer los métodos de eutanasia que se realizan en los animales.

Una de las finalidades de la investigación biomédica, es conocer los problemas de salud de los humanos, evidentemente de los animales son muy similares a los seres humanos por ellos es que los animales de laboratorio se han utilizado para la investigación.

Básicamente el avance de los conocimientos científicos, depende de la experimentación en los animales de laboratorio por ellos fue necesario utilizar gran variedad de cepas en los roedores, cabe mencionar que el tipo de animales que se utilizará depende de la rama o área de experimentación que se esté tratando.

La Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999), actualmente rige, especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.

Esta Norma es aplicada a los bioterios que se manejen los siguientes animales, roedores: rata, ratón, cobayo, hámster y jerbo; Lagomorfos: conejos; carnívoros: perros y gatos; primates: primates no humanos y porcino (NOM-062 –ZOO-1999).

## **Capítulo 1.- ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LOS ANIMALES DE LABORATORIO.**

Desde la existencia del hombre, procuraban aliviar sus lesiones o golpes por sus instintos, de igual manera ocurría con los animales, como frotar o lamerse las zonas afectadas, por otro lado se metían en agua fría para aliviar el dolor, comiendo plantas para quitar el dolor, en caso de hemorragia aplicando presión en la zona afectada para controlar.

los hombres primitivos tenían que salir a cazar para poder comer y así mismo nutrirse, pero al momento de desollar los animales, ellos se percataban que los animales tenían los mismos órganos y estructuras que ellos, de manera y forma muy similar; entonces esos conocimientos que adquirían se debieron ir promoviendo poco a poco y esto se han plasmado en pinturas rupestres, donde se puede apreciar la anatomía y estructura de los animales de los cuales se alimentaban y conocían (Zúñiga *et al*; 2001).

### **1.1.- Periodo Clásico.**

La civilización griega, se ha destacado por su interpretación del cosmo. El primer experimentador biológico del que tenemos noticias histórica: se trata del Acmaeón de Crotona, quien demostró la función del nervio óptico al seccionarlo provocando la ceguera de un animal, en el año de 450 (a.C). Se puede destacar en los escritos de la escuela de Hipócrates que fue elaborado más o menos en el año (300 a.C) y ha sido reconocido en el denominado Corpus Hipocráticos, ahí se describe una experiencia en la que se comprueba el proceso de la deglución, se seleccionó la garganta de un cerdo al que se dio a beber agua teñida con un colorante, en esa época la gran figura a destacar es Aristóteles (384-322 a.C) quien elaboró la obra Historia Animalium (Zúñiga *et al*; 2001).

Por otra parte en la antigua Alejandría (330 -250 a.C.) florece por un largo tiempo la escuela médica de gran importancia, en este caso se demostró la diferencia funcional entre nervios y tendones con estudios anatómicos de los animales. Más adelante Mitridates VI, el rey del Ponto apodado como El Grande (131-63 a.C)

víctima de envenenamiento ordeno a su médico, llamado Cratevas (124-64 a.C), realizar ensayos con animales de la acción toxica de los venenos y su protección con antídotos.

En el gran imperio romano la gran figura fue sin duda, Galeno de Pérgamo (130-210 d. C.), quien practicó la técnica de la disección en muchas especies, estableció los experimentos en cerdos y monos, elaboró grandes logros como:

- ✓ Describió las válvulas del corazón
- ✓ Logró demostrar que la vena transportaba sangre, no aire, como se creía
- ✓ Estableció la diferencia de estructura entre la vena y la arteria (Zúñiga *et al*; 2001).

## **1.2.- Periodo de la Edad Media.**

En la Edad Media es conocido como la caída del Imperio romano ya que fue algo sorprendente, no solo el estancamiento si no el retraso de los conocimientos que habían sido establecidos, en todo lo que se refiere como la naturaleza y el cosmos. Otra de las cosas que se dejaron por completo la noción del movimiento de la tierra alrededor del sol.

En este caso sucedió lo mismo con algunas cosas como la medicina y los estudios de la anatomía y la fisiología, en esta parte se quedó estancado por lo tanto las autoridades fundamentales, Hipócrates, Aristóteles, Galeno y Plinio, las obras que ellos descubrieron se consideraron indiscutibles y definitivos, de tal manera que ya no existía motivos para continuar los estudios experimentales (Escobar y Ramos 1997).

La llegada del Islam al sur de Europa tampoco pudo aportar nada en cuestión de la experimentación biológica y al rescatar los escritos clásicos, en especial los aristotélicos. Pero el islamismo era partidario de tomar los cadáveres como objeto de manipulación.

Ya en el siglo XIV renace la práctica de las autopsias, no tanto como para estudios anatómicos, si no para otras razones como la explicación del origen o causa de la muerte, el renacimiento de esta práctica fue mejorando muchas cosas como las técnicas y preparando el terreno para los estudios de la época siguiente (Zúñiga *et al*; 2001).

### **1.3.- Periodo de la Edad Moderna.**

En esta época los estudios anatómicos que derivados de las autopsias que fueron principalmente practicadas por los cirujanos contribuyeron para mejorar los conocimientos sobre el cuerpo humano, con esto se continuó los estudios de las funciones de los distintos órganos y miembros, por otra parte se empezó a realizar nuevamente la experimentación animal. En esta misma época se destaca al cirujano de Bolonia Jacomo Berengario di Carpí (1470-1530), que fue al mismo tiempo un excelente dibujante en cuestión en humanos y animales, Volcher Coiter (1534- 1576) estudió en Bolonia continuó la tradición de Carpi. El profesor de Padua, Andrea Vesalio (1514-1564) con su obra “De Humani Corporis Fabrica” publicación en 1543.

Este proceso, que se extendió y enseña que la experimentación en animales algo muy importante para el conocimiento de las funciones corporales, esto impulsó para seguir investigando de tal manera para llagar aun resultado original, por otro lado encontramos al discípulo de Vasalio y sucesor Mateo Realdo Colombo (1516-1557), realizó nuevas experiencias llegando a aportar conceptos que contradicen a los de Aristóteles y Galeno como la descripción de la circulación pulmonar en su obra “De Re Anatómica”(Zúñiga *et al*; 2001).

En Inglaterra, Francis Bacon (1561-1626) deja en sus escritos la experimentación en animales, ya que afirma que es recomendable para el avance de la ciencia en vista del gran uso que se hace de sus observaciones, en esa misma época se pueden destacar a otros estudios y avances que fueron realizados por Gaspar Aselli (1581-1626), en la que se describe los vasos linfáticos observados en el mesenterio de un perro, Jean Pecquet (1622-1674) en Montpellier, él describe el conducto torácico en el perro, así como los trabajos de Thomas Bartholinus (1616-1680) en Copenhague y



Olof Rudbeck (1630-1702) en Uppsala. En Europa se centra en Padua, las mismas enseñanzas médicas y así mismo continúa la tradición de Gabriello Falopio (1523-1562) y su discípulo Fabricius de Acquapendente (1537-1619).

Debido a su gran interés como investigador y de vuelta a Londres, Harvey siguió sus estudios, especialmente en animales, se enfocó en el estudio del sistema cardiovascular y al observar que el corazón aislado de un animal se contrae como un músculo, se da cuenta de su función de bomba impelente, Harvey se dio cuenta que su teoría estaba en lo cierto entonces, en 1628 publicó su teoría que lleva por título "De Exercitatio Anatomica de Motu Cordos et Sanguis in Animalibus"(Zúñiga *et al*; 2001).

#### **1.4.- Periodo de la Ilustración.**

En el siglo XVIII se multiplican todas las experiencias, en todos los rincones de Europa, y con esta se mantiene la discusión entre quienes han tomado conciencia del sufrimiento de los animales, los hechos tomaron gran fuerza que el filósofo, alemán Albrecht Von Haller (1708-1777) unos de sus más divulgados escritos que fueron dirigidas a la Real Academia de Ciencias de Gotinga, este contenido decía desde el año 1751 he experimentado en 190 animales, de igual manera en Francia, fue Henri Duhamel Dumonceau (1700-1782) él elaboró un informe de conciencia, que decía "cada día mueren más animales para satisfacer nuestro apetito que los que pueden ser sacrificados por el Bisturí de los anatómicos, esto se realiza con la finalidad de preservar la salud y curar enfermedades (Escobar y Romos 1997 ).

El químico francés Antoine Laurent de Lavoisier (1743-1794), quien estudió el fenómeno de la combustión por combinación del oxígeno con otro elemento, estos estudios fueron realizados con animales, Lazaro Spallanzani (1729-1799) estudió diversas cosas unas de ellas llamó su atención principal fue el sistema gastroentérico, analizando el jugo gástrico del hombre y de muchas especies de animales, por otro lado, se considera que él fue el que inició las primeras pruebas de laboratorio in vitro (Betatin, 1994).

### **1.5.- Periodo del Siglo XIX.**

En los últimos siglos del XVIII y principios del XIX, se introduce la práctica terapéutica de prevención de enfermedades mediante tratamientos de inmunización, mediante la aplicación de las vacunas a partir del uso del animal. En 1798 el médico inglés Edward Jenner (1748 - 1822) quien inventó la primera vacuna contra la viruela, de hecho la palabra vacuna surge de su trabajo (Madigan *et al*; 2009).

En este siglo surgieron figuras importantes que tuvieron grandes avances en la investigación en cuanto a la microbiología los científicos destacados en la segunda mitad del XIX, fueron, Luis Pasteur, Roberto Koch y Paul Erich.

Louis Pasteur (1822-1895), químico y biólogo francés quien fundó la ciencia de la microbiología, demostró la teoría de los gérmenes como causante de las enfermedades patógenas, experimentó la rabia en el perro, en las vacas con ántrax y cólera en las gallinas (Betatin, 1994).

Robert Koch (1843 - 1910), quien revoluciona en cuanto la bacteriología y describe el bacilo que lleva su nombre, causante de la tuberculosis, Koch empleó ratones como animales experimentales, usando los controles necesarios, demostró que cuando se aplica una cantidad pequeña de sangre de un ratón enfermo a uno sano provocando rápidamente la enfermedad (Madigan *et al*; 2009).

Paul Erich (1843- 1910), estudió la meningitis y la sífilis, hizo progresar de forma notable la histología y formuló su célebre teoría de la llave y la cerradura relativa a la inmunidad (Betatin, 1994).

### **1.6.- Periodo del Siglo XX.**

Este siglo tuvo una enorme expansión en cuanto a la ciencia biomédica experimental, entre los avances más significativos, que se empieza el uso de anestesia para evitar el dolor en animales que se utilizan para la investigación.

Entre la multitud de valiosos científicos del siglo, son dignos de reconocer algunos investigadores, que han sido merecedores del premio Nobel. Considerado el más

importante en el área biológica. Santiago Ramón y Cajal, la máxima figura en España y en Europa por su trabajo y su aportación a la neurociencia. Finalmente con Golgi, Cajal recibió en 1906 el Premio Nobel.

Iván Petrovich Pavlov, hijo de un sacerdote ruso, en 1904 recibió el Premio Nobel por sus investigaciones. Por el éxito de los primeros experimentos Pavlov, debió su gran habilidad a los animales de laboratorio (Méndez, 1966).

La gran mayoría de los ganadores de Premios Nobel de Fisiología y Medicina, han utilizado animales de experimentación; dichos investigadores han marcado sustancialmente una mejora en la calidad y prolongación de la vida de los seres humanos y de los propios animales (Méndez, 1966).

## **Capítulo 2. - CARACTERISTICAS GENERALES DE UN BIOTERIO.**

Bioterio. Es el conjunto de instalaciones destinadas a la producción y control de los animales de laboratorio empleados como reactivos biológicos en protocolos experimentales (NOM-062-ZOO-1999).

Un bioterio se clasifica en diferentes tipos según el tipo de investigación que se realice, ya sea para la producción, bioterio de experimentación o mixto de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana estos son los tipos de bioterios que existen actualmente (NOM-062-ZOO-1999).

Bioterio de producción. Estructura física que tiene un diseño especializado para cría y mantenimiento de animales de laboratorio.

Bioterio de experimentación. Destinado para alojar a los animales durante el lapso que abarque la investigación. Se debe tomar en cuenta que el bioterio deberá tener las instalaciones con barrera sanitarias para los animales así como el personal, con el equipamiento necesario.

Bioterio mixto. Tiene el principal objetivo de producir y mantener diferentes especies animales para la experimentación (NOM-062-ZOO-1999).

En un bioterio es importante manejar y controlar todas las variables y aspectos que existe en el ambiente como es la temperatura, la humedad, luz, recambios de aire y otros. Controlando estos aspectos ambientales se podrá tener con control adecuado en la producción animal y en el bienestar animal. Se debe tomar en cuenta las siguientes características que se menciona a continuación (Barassi y Sidi 2011).

### **2.1.- Ubicación.**

Un bioterio deberá estar instalado o ubicado donde esté aislado, y haya un mínimo acceso de personas o circulación de personal ajeno. Los bioterios deberán ser lugar de fácil acceso para los animales, pero siendo seguros, es importante que haya acceso directo exterior, para recoger los insumos y para desechar la basura, que se

asegure que no exista contaminación en la zona y se asegure el bienestar de los animales de laboratorio (Barassi y Sidi 2011).

## **2.2.- Diseño.**

El tamaño de la construcción del bioterio dependerá del número y tipos de animales a alojar, los bioterios están divididos en áreas o sectores, como son; área de producción, área de experimentación y de procedimientos, área de lavado, área de alimentos, área para el personal, área administrativa, área de entrega y recepción de animales, área sanitaria de personal y cambio de ropa (Barassi y Sidi 2011).

El sitio elegido deberá estar libre de contaminación de cualquier tipo, preferentemente libre de ruidos y vibraciones, así mismo deberá estar resguardado de posibles inundaciones (NOM-029-ZOO-1994).

## **2.3.- Condiciones de alojamiento de animales micro y macro ambiente.**

Las condiciones ambientales que se crían y se experimentan con los animales influyen en sus respuestas en los diferentes tratamientos. Existen factores físicos, químicos, biológicos, que pueden modificar los resultados de la investigación (Sánchez y González 2004).

Todas las instituciones donde se alojen los animales de laboratorio con fines de investigación científica, desarrollo tecnológico e innovación, pruebas y enseñanza deberán establecer un programa sanitario para la prevención de enfermedades, las cajas y jaulas se mantendrán limpias, secas y en condiciones ambientales adecuadas (NOM-062-ZOO-1999).

## **2.4.- Macro ambiente.**

Se refiere al área del bioterio que estará influenciado por los cambios físicos que conforman un macro clima (Domínguez, 1997).

**Temperatura.** La temperatura varía por algunos aspectos como el diseño de la caja o jaulas tomando en cuenta los materiales que son utilizados para el

alojamiento de estas especies en la tabla 1 se muestra las condiciones ideales para los animales de laboratorio.

**Humedad.** Los niveles de humedad pueden afectar los resultados de los estudios experimentales influyendo la regulación de la temperatura, el desempeño del animal.

**Ventilación.** El lugar donde se alojan los animales, deberá tener un sistema de ventilación y acondicionamiento adecuado y eficiente.

**Iluminación.** En el bioterio de producción es muy importante este factor ya que los animales tienen relación con las horas luz y la oscuridad, este factor está totalmente relacionado con la madurez sexual y en la reproducción en estas especies (Martínez y Stepke 2007).

Las instalaciones para un bioterio estarán iluminadas mediante luz artificial tipo luz de día, usando lámparas fluorescentes (NOM-062-ZOO-1999).

**Ruido.** Es uno de los aspectos importantes a considerar en un bioterio. Los ratones son muy sensibles a los ruidos, por lo que el personal debe evitar este tipo de incidencias innecesarias para impedir el estrés en los animales.

**Olor.** Este factor influye mucho en los animales, por lo cual se debe desinfectar para que no emitan olor o que sean irritantes, las camas deberán estar lo más limpio que se pueda, para evitar olores que afecten a los animales (Lawson, 1999).

**Tabla 1.** Condiciones ambientales ideales para los animales de laboratorio.

Especie	Temperatura (°c)	Humedad relativa %
Conejo	16-26	40-70
Cobayo	18-26	40-70
Hámster	18-26	40-70
Rata	18-26	40-70
Ratón	18-26	40-70

Fuente: (NOM-062-ZOO-1999).

## **2.5.- Micro ambiente.**

Tipos de cajas. Influye directamente en las respuestas biológicas del animal cuando se lleva a cabo un experimento. Además se debe considerar el diseño y la construcción de una caja. Existen cajas o jaulas de diferentes tamaños y formas, la elección de caja dependerá de las necesidades de investigación o del sistema de producción que se requiere. Existen varios tipos de caja o jaula de: acrílico, policarbonato y otros (Sánchez y González, 2004).

**Materiales de cama.** Los más utilizados son aserrín o virutas tratadas y desinfectadas por medio de autoclave que se acondiciona dentro de las jaulas para proporcionar confort a los animales. El material de cama satisface necesidades de conducta, termorregulación e higiene, absorbe la humedad y mantiene limpio los animales (Martínez y Stepke 2007).

**Bebedero.** El agua debe ser potable y clara, por lo tanto el agua deberá cambiarse diariamente, puede ser tratada con luz ultra violeta y clorificada.

**Comedero.** Los comederos deber ser funcionales, con una dimensión de acuerdo al tamaño jaula o caja, lo recomendable es que los comederos sean de acero inoxidable, de policarbonato esterilizables y fácil de limpiar (Sánchez y González, 2004).

## **2.6.- Cuarentena.**

Lo ideal en un bioterio es que no entren animales foráneos. Si por alguna razón experimental beben introducir alguna cepa, deberá tener un certificado libre de enfermedades de tipo bacteriológicos, virología y parasitología (Martínez y Stepke 2007).

## **2.7.- Características de la construcción y materiales.**

**Paredes.** Deberán ser lisas, evitando rendijas, así como bordes y terminación de ángulos, el material más utilizado es el cemento con terminaciones de tipo epóxido.

**Techos.** De igual manera deberá ser lisas, fuertes, sin filtraciones y aislantes de temperaturas, y deben ser lavables.

**Ventanas.** Funcionalmente no existirán, se recomienda equipos de aclimatación artificial e iluminación automático, no natural.

**Puertas.** Deberán ser de chapas de metal, seguras, durables, de fácil limpieza y de preferencia con un cristal como mirilla para observar a los animales sin necesidad de entrar a la habitación (Barassi y Sidi, 2011).

El equipo para el alojamiento de los animales debe estar diseñado para el bienestar de los animales, satisfacer las necesidades de la investigación, por lo cual el equipo para confinar al animal o encierro debe: proporcionar el espacio adecuado que permita movimientos, ser cerrado a prueba de escape, con adecuada ventilación conforme a las necesidades de la especie, las recomendaciones de espacio que se debe proporcionar se describe en la tabla 2. Se muestra el espacio recomendable para roedores y conejos alojados en jaulas (NOM-062-ZOO-1999).

**Tabla 2.** Espacio recomendable para roedores y conejos alojados en jaula.

Animal	Peso corporal gramos	Área de piso /animal cm 2	Altura cm del piso al techo de la jaula
Ratones	<10	39	12
	10-15	52	12
	15-25	78	12
	25>	97	12
Ratas	> 100	110	18
	200-300	187	20
	300-400	258	20
	400-500	387	20
Hámster	< 60	65	18
	60- 80	84	18
	80-100	103	18
	>100	123	18
Cobayo	<350	387	18
	>350	652	18
Conejo	< 2	0.14	36
	Hasta 4	0.24	36
	Hasta 5.4	0.34	36
	>5.4 Kg.	0.46	36

Fuente: (NOM-062-ZOO-1999).



### Capítulo3.- CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ANIMALES DE LABORATORIO.

Los animales de laboratorio tienen una calidad genética y el medio ambiente controlado. Las especies más utilizados en los laboratorios con fines reproductivos y para la investigación científica que se realizan; los más usados son los ratones, ratas, hámster, cobayo y conejos entre otros y en menor medida los gatos, perros, borregos, cerdos y primates.

Las ventajas del uso de roedores en los laboratorios son de fácil manejo y cuidado, bajo costo en alimentación, son de tamaño apropiado para la crianza y manipulación, reproducción eficiente y corto tiempo de gestación (Barassi y Sidi, 2011).

#### 3.1.- Ratón (*Mus musculus*).

Son animales muy dóciles, estas especies son utilizadas para algunos estudios de laboratorio ya que su costo es muy barato, y de mantener; algunas de las características experimentales es que los albinos son menos nerviosos que los coloreados y son muy susceptibles a desarrollar tumores, en la tabla 3 se muestra la taxonomía del ratón (Sánchez y González, 2004).

**Tabla 3.** Taxonomía del ratón.

Reino	Animalia
Clase	Mammalia
Orden	Rodentia
Familia	Muridae
Nombre científico	Mus musculus

Fuente: (Zúñiga *et al*; 2001).

El ratón se empezó a utilizar a finales o a mediados del siglo XIX, es el más utilizado en las investigaciones biomédicas, los ratones son los más sofisticados, estos son utilizados por investigadores existen más de 400 cepas endogámicas documentadas de ratón, estos se pueden identificar por medio de una serie de letras y números, ejemplo de algunas cepas más comunes son:

**Cepa BALB.** Es una de las cepas más conocidas. Fue creado por Baggen 1993.

**Cepa BALB/c.** Estos son de una cepa albina, tiene un pelaje blanco, tienen la característica de fácil manejo, el peso varía, si es hembra o macho.

**Cepa DBA.** Son individuos de elevada longevidad. Es la cepa endogámica más antigua (1909) de color marrón.

El uso biomédico que se les da a los ratones son para pruebas de toxicología y ensayos de administración de dosis de medicamentos, inmunología. Obtención de anticuerpos monoclonales, oncología, modelo quirúrgico, medicina comparada y geriatría, es importante conocer constantes fisiológicas en el ratón, en la tabla 4 se muestra cada uno de ellos (Barassi y Sidi, 2011).

**Tabla 4.** Constantes fisiológicas del ratón.

Temperatura corporal	35.8 a 37.4 °c
Frecuencia cardiaca	328 a 780 por minuto
Frecuencia respiratoria	90 a 220 por minuto

Fuente:(Barassi y Sidi, 2011).

### 3.2.- Rata (*Rattus norvegicus*).

Las ratas de laboratorio *Rattus norvegicus*, son animales muy tranquilos, pero en caso de las hembras adultas, en especial las que tiene cría son agresivas por naturaleza ya que protegen sus crías, tienden a morder, la rata tiene una característica general a otras especies que lo diferencia por su tamaño y su prolificidad, esto lo hace adecuadas para su manejo y estudios en los laboratorios, en la tabla 5 se muestra la taxonomía de la rata (Barassi y Sidi 2011).

**Tabla 5.** Taxonomía de la rata.

Reino	Animalia
Clase	Mammalia
Orden	Rodentia
Familia	Muridae
Nombre científico	<i>Rattus Norvegicus</i>

Fuente: (Zúñiga *et al*; 2001).

En este caso los laboratorios, las especies más utilizadas es el (*Rattus norvegicus*), la primera rata blanca fue desarrollada por el laboratorio Wistar de EE.UU, existen varias cepas endogámicas y estirpes exogámicas que se utilizan en los laboratorios ejemplo: Wistar (WD), se trata de una rata albina fue desarrollada en el instituto Wistar en 1906 para fines de investigación biomédica, en la imagen 1 se muestra la cepa Wistar. Es una especie dócil, su principal uso es en oncología, toxicología, nutrición, es albina sus características son: de cabeza gruesa, cola más corta que el cuerpo, orejas largas, es la rata más utilizada para las investigaciones (Barassi y Sidi, 2011).

**Imagen 1.-** Cepa Wistar. Es una de las cepas más tranquilas.



**Sprague- Dawley.** En la imagen 2 se muestra la cepa, se trata de una rata albina, Esta cepa fue la primera producida por la granja Sprague Dawley, la ventaja de este animal que es dócil y fácil manejo, vida útil de esta especie es de 2.5 a 3.5 años, es una rata muy utilizada para las investigaciones. Esta cepa tiene la cabeza fina, cola larga, sumamente prolífica (Barassi y Sidi, 2011).

**Imagen 2.-** Sprague- Dawley. Es una cepa dócil y de fácil manejo.



Se utiliza en la investigación para estudios de: Toxicología, Oncología y Quirúrgicos (Barassi y Sidi, 2011).

**Cepa Long- Evans.** Es una cepa exogámica en la imagen 3 se muestra la cepa, esta rata es más pequeña que la rata Wistar o Sprague – Dawley fue desarrollada en 1915 por cruzamiento de varias hembras blancas del Instituto Wistar con una mancha gris, este roedor es bicolor y tiene la cola muy larga, son muy resistentes llegan a vivir de un promedio de 3 a 4 años, esta especie es utilizada principalmente para estudios de nutrición, estudios de obesidad (Barassi y Sidi, 2011).

**Imagen 3.-** Long Evans es una cepa que posee características blanco y negro en particular.



### 3.3.- Hámster de Siria (*Mesocricetus auratus*).

El nombre viene de la palabra alemana hámster que significa acaparar. Es un roedor que pertenece de la familia Cricetidae, de hábitos solitarios, marca su lugar, de ahí cuidan su espacio por esa razón son agresivos, su origen es en Siria actualmente se encuentra en todas partes del mundo, existen alrededor 54 especies, por otra parte, la cepa más utilizado para los estudios, en la imagen 4 se muestra el hámster dorado, en la actualidad son conocido como las mascotas más popular (Sánchez y González, 2004).

**Imagen 4.-** Hámster de siria o Hámster dorado.



El hámster sirio tiene su origen como animal de laboratorio y es también considerado como mascota es relativamente pequeño ya que mide entre 15 a 18 cm.y tiene un peso entre 100 a 150 gramos, su promedio de vida es de 3 años, es demasiado dócil, tranquilo, no hace ruido, tiene hábitos nocturnos por lo tanto realiza su reproducción, alimentación y actividad por la noche en el tabla 6 se muestra la taxonomía del hámster (Sánchez y González, 2004)

Sánchez y Gonzales, 2004. Refieren que el hámster de Siria se utiliza principalmente para pruebas de.

- Oncología
- Citogénesis

- Medicina comparada
- Citología e histología
- Nutrición

### Datos fisiológicos

El hámster tiene una temperatura corporal de 37 - 38 Grados centígrados, la frecuencia cardiaca es entre los 250 - 600 por minuto, frecuencia respiratoria es de 35 -120 por minuto, duración de vida 1.5 a 2 años (Sánchez y González, 2004).

**Tabla 6.** Taxonomía del hámster.

Reino	Animalia
Clase	Mammalia
Orden	Rodentia
Familia	Cricetidea
Nombre científico	Mesocricetus auratus

Fuente: (Zúñiga *et al*; 2001).

### 3.4.- Cobayo o cuyo (*Cavia porcellus*).

El cuyo es un mamífero roedor, en la tabla 7 se muestra la taxonomía del cobayo, es originario de la zona andina de Bolivia, Colombia, Ecuador y Perú, también es conocido como conejillos de la india, son animales muy tranquilos, es de fácil manejo, no muerden, existen varios tipos de cepas endogámicas y exogámicas (Lawson, 2000).

**Tabla 7.** Taxonomía del cobayo.

Reino	Animalia
Clase	Mammalia
Orden	Rodentia
Familia	Caviidae
Nombre científico	Cavia porcellus

Fuente: (Zúñiga *et al*; 2001).

Lawson, 2000. Refiere que la precocidad de las crías del cobayo es una de las características más notables de esta especie en particular, ya que estos nacen con los ojos abiertos y dientes, mismos que nacen con pelo, capaces de caminar, en pocas horas puede comer y beber agua, en la imagen 5 se muestra el cobayo.

**Imagen 5.-** El cobayo es un animal dócil y fácil de manipular.



Es importante mencionar las constantes fisiológicas de los cobayos en la tabla 8 se muestra cada uno de ellos, por su docilidad los cuyos se crían para mascotas es utilizado para experimentación tales como: Estudios en cuanto a la nutrición, farmacología, inmunología, alergias y radiología (Lawson, 2000).

**Tabla 8.** Constantes fisiológicas del cobayo.

Temperatura corporal	37-39.5 °C
Frecuencia cardiaca	230-320 latidos por minuto
Frecuencia respiratoria	42 -104 respiratorio por minuto

Fuente: (Zúñiga *et al*; 2001).

### **3.5.- Conejo (*Oryctolagus cuniculus*).**

El conejo es un mamífero, son los animales comunes que se utilizan en distintos experimentos de laboratorio, esta especie su descendencia proviene del conejo

silvestre, su origen es de África septentrional y Europa central. Es la cepa de conejos que por su nombre se podría confundir su origen, esta cepa son de origen estadounidense en 1916 En la tabla 9 se muestra la taxonomía (Levas *et al*, 1996).

**Tabla 9.** Taxonomía del conejo.

Reino	Animal
Clase	Mamíferos
Orden	Lagomorpha
Familia	Leporidae
Nombre científico	Oryctolagus Cuniculos

Fuente: (Zúñiga *et al*; 2001).

En la imagen 6 se muestra la cepa Nueva Zelanda, se han utilizado para diferentes pruebas de laboratorio estas especies su principal uso es para investigación de (Levas *et al* 1996).

- Inmunología.
- Toxicología.
- Reproducción.
- Farmacología.

**Imagen 6.-** Nueva Zelanda es una de las cepas que se utiliza para la investigación.





Cada raza de conejos en la cual poseen diferentes fenotipos únicos a las demás razas existentes una de ellas a considerar es el peso en el adulto, algo importante se debe destacar es que no existe grandes diferencias en cuanto el manejo y la reproducción.

La vida de los conejos en el laboratorio no excede más de cuatro años, existen algunas complicaciones o desventajas en cuanto el uso en los laboratorios algunos de ellos son, difícil de anestesiar y afectación por el gran número de enfermedades que existen, principalmente respiratorias, los conejos son animales: alertas, dóciles, despiertos, tímidos y retraídos, los conejos realizan la cecotrofia es decir comen los cecotrofos directamente del ano (Levas *et al*, 1996).

## **Capítulo 4.- ANATOMÍA GENERAL DE LOS ANIMALES DE LABORATORIO.**

La anatomía, es la rama de la ciencia biológica que trata la forma y estructura de los órganos y se haya íntimamente relacionado con la fisiología que trata las funciones del cuerpo (imagen 7).

El estudio de los huesos que en conjunto el esqueleto o se puede denominar como el armazón del cuerpo se llama osteología, de consistencia dura, a la vez que protege y soporta los tejidos blandos de los animales (Frandsen, 1976).

**El plano medio.** Es el plano imaginario, que corta el cuerpo desde la cabeza a la cola. Esto para dividir el animal en dos partes iguales como es izquierdo y derecho.

**El Plano transversal.** Se dispone en ángulo recto con el anterior, por lo que divide al cuerpo en dos segmentos craneal y caudal.

**Plano frontal.** Esta también en ángulo recto con los dos anterior, el medio y el transversal, divide el cuerpo en dos partes desiguales: dorsal o superior y ventral o inferior.

**Plano sagital.** Es el plano perpendicular al suelo, que divide el cuerpo la mitad izquierda y derecho.

**Craneal o anterior.** Se utilizan como términos de dirección, que significa hacia la cabeza (Grossman y Sisson 1982).

**Caudal o posterior.** Esto significa en la dirección de la cola, ejemplo el anca está ubicado en la parte caudal.

**Dorsal.** Es el término de dirección, que está cerca de la columna vertebral.

**Ventral.** Es la que se localiza hacia el abdomen del animal o relativamente cerca del piso (Konig y Liebich 2011).

**Imagen 7.-** División anatómica en los animales de laboratorio.



#### **4.1.- Anatomía general del ratón.**

El ratón tiene varias características que lo diferencian de otras especies por ejemplo, el cartílago costo-condrial, este se localiza entre la costilla y el esternón, el ratón tiene cinco pares de glándulas mamarias, tres torácicas y dos abdominales.

Otra característica es que el páncreas consiste en una organización de lóbulos disperso en el mesenterio, lo que hace más difícil localizar este órgano. El hígado se compone de cuatro lóbulos. El lóbulo medio es el más grande, el lóbulo derecho, el lóbulo izquierdo y el lóbulo caudal izquierdo. La vesícula biliar se encuentra en el lóbulo caudal o en la parte posterior del lóbulo medio. El bazo de los machos es 50% más largo que el de las hembras (Domínguez, 1997)

#### **4.2.- Anatomía general de la rata.**

Las ratas hembras tienen seis pares de mamas generalmente, las cuales se localizan en la parte pectoral e inguinal, en la rata el páncreas se encuentra más difuso entre el tejido mesentérico. El hígado de la rata de igual manera consiste de cuatro lóbulos, un lóbulo derecho, una de las principales características importantes en cuanto la anatomía de la rata es que no posee la vesícula biliar (Domínguez, 1997).

### **4.3.- Anatomía general del hámster.**

La cavidad torácica, donde se encuentra situado el corazón y los pulmones, es relativamente pequeña el riñón tiene una gran capacidad de retención de líquido. El tracto digestivo es algo diferente de los otros roedores, el estómago tiene un saco pre gástrico, el hígado es dividido en cuatro lóbulos; los lóbulos dorso caudal derecho e izquierdo y los lóbulos ventral y medial.

El páncreas consiste en una organización de lóbulos dispersos en el mesenterio. El bazo es pequeño. El canal inguinal permanece abierto y permite que los testículos puedan comunicarse con la cavidad abdominal. Posee los llamados abazones carrillos que son bolsas en la cavidad oral que sirven de almacén de alimento (Domínguez, 1997).

### **4.4.- Anatomía general del cobayo o cuyo.**

Los cobayos son herbívoros con incisivos que crecen continuamente. Estos animales tienen una característica diferente a otras especies, el cuyo es monogástrico tiene un solo estómago pero tiene en el intestino grueso, el saco muy alargado llamado ciego, tiene una forma de "C" y está doblado hacia la izquierda, una característica de los cobayos es que el hígado es bilobulado, teniendo un lóbulo derecho y otro izquierdo, el lóbulo derecho está dividido en tres porciones, la vesícula biliar se localiza debajo del segundo lóbulo, el páncreas es relativamente largo (Domínguez, 1997).

### **4.5.- Anatomía general del conejo.**

Los conejos tienen de cuatro a cinco pares de glándulas mamarias, dos pares se localizan en la región torácica y dos a tres pares se encuentran en la región abdominal. El hígado está compuesto por cuatro lóbulos; este se divide de la siguiente manera, los lóbulos anterior derecho e izquierdo y los lóbulos posterior derecho e izquierdo, la vesícula biliar se localiza en la superficie posterior del lóbulo anterior derecho y el páncreas es difuso y se encuentra entrelazado con la grasa abdominal. Las orejas largas de los conejos son desarrolladas para la colección de sonidos y también tiene la función de regulación de calor (Domínguez, 1997).

## **Capítulo 5.- CICLO REPRODUCTIVO EN ANIMALES DE LABORATORIO.**

El ciclo reproductivo comprende de diversos fenómenos durante la pubertad y madurez sexual, la duración del ciclo estral de la hembra, gestación y posparto. La pubertad o madurez sexual. Es cuando un macho o hembra ha alcanzado edad adecuada para realizar su primera monta y su reproducción, es decir, cuando el macho es capaz de producir espermatozoides y la hembra producir óvulos.

**Gestación.** Es el tiempo entre la fertilización y el nacimiento, en las diferentes especies en animales de laboratorio, varía el tiempo de gestación y el número de los productos de cada especie. Algunas especies llegan tener una falsa preñez o pseudopreñez (Hafez, 2000).

En los animales de laboratorio existen dos sistemas de apareamiento más conocidos en los animales de laboratorio son el monogámico y el poligámico.

**Sistema monogámico.** Consiste en aparear un macho y una hembra durante toda su vida útil.

**Sistema poligámico.** Consiste en un macho por cada dos o tres hembras (Sánchez y González, 2004)

### **5.1- Tipos de efectos que ocurren en animales de laboratorio.**

Estos efectos se ha visto que pueden darse en animales de laboratorio, en los cuales se describieron por primera vez. El primer efecto que vamos a tratar es el llamado efecto Lee-Boot.

**Efecto Lee-Boot.** Este efecto consiste en lo siguiente: si varias hembras de ratón permanecen juntas, una feromona liberada en la orina del animal produce un retraso y finalmente desaparición del ciclo del estro.

**Efecto Whitten.** Si las hembras aisladas (que presentan anestro) son luego llevadas a la presencia ante un ratón macho o su orina (la cual libera feromonas), y curiosamente comienzan a presentar ciclos del estro con normalidad.

**Efecto Vandenberg.** El efecto Vandenberg. Consiste en que una feromona de la orina de un macho (adulto) puede hacer que se adelante el comienzo de la pubertad de una ratona.

**Efecto Bruce.** Por último, el efecto Bruce, resulta algo más espectacular, ya que consiste en el aborto espontáneo de crías recién concebidas cuando la hembra huele con frecuencia feromonas emitidas por un macho distinto al que la fecundó (Barassi y Sidi, 2011).

Las hembras en los animales de laboratorio, en este caso presentan cambios de conducta debido a las acciones de las hormonas, es de vital importancia para su reproducción, estos cambios pueden durar horas o días esto va depender de cada especie y la edad de las diferentes especies. Este cambio que se presenta en las diferentes especies se denomina ciclo estral.

El celo en los animales de laboratorio, se puede determinar por medio de algunos signos que presentan en los animales como son los siguientes: Inquietud, agrandamiento de la vulva, pérdida de apetito, secreción de la mucosa en la vulva y se deja montar (Barassi y Sidi, 2011).

El ciclo estral se divide en 4 etapas en las que son el proestro, estro, metaestro y diestro, los cuales son seguidos de uno a otro, a continuación se describe cada una de las etapas y los signos que se presenta en cada una de las diferentes especies (Roca, 2004)

**Proestro:** Es el periodo de la aceptación del macho para la monta, las principales característica en algunas especies se puede observar algo de hemorragia transvaginal, ligeramente enrojecimiento e inflamación de los órganos genitales.

**Estro o celo:** Es la única etapa donde la hembra permite o acepta al macho para montarla y aparearse.

**Metaestro:** Es la siguiente al estro en donde ya no acepta al macho (Galina y Valencia 2014).

**Diestro:** Es la etapa intermedia entre el metaestro y proestro, esta etapa o periodo donde las hembras no presentan ningún cambio detectable en su conducta ni en sus órganos genitales (Roca, 2004).

### 5.2- Ciclo estral del ratón.

La hembra es poliestrica continua. la pubertad en los ratones aparece aproximadamente a las 4 semanas de vida. La duracion del ciclo estral puede variar entre 5 a 6 dias, el celo dura de un aproximado de 12 hrs, ciclo estral se divide en cuatro fase las cuales: son proestro, estro, metaestro y diestro, en tabla 10 se muestra los signos de cada ciclo estral (Sánchez y González, 2004).

**Tabla 10.** Signos que se presenta en la ratona durante el ciclo estral.

	Orificio vaginal
Proestro	Color rojo, orificio dilatado, hendidura desarrollada dilatada.
Estro	Edema y hendidura longitudinal prominente, mayor coloración que el proestro.
Metaestro	Pequeño edema, seco y palidez
Diestro	Orificio contraído, color pálido, húmedo

Fuente: (Sánchez y González, 2004).

La gestación dura entre 19 – 21 días. Esto va depender de la cepa, la gestación es más cortas cuando se trata de una cepa pura, el número de cría depende de las cepas en promedio es de 7-10 (Sánchez y González, 2004).

### 5.3.- Ciclo estral de la rata.

La rata es poliéstrica continua, el ciclo estral tiene una duración entre 4 – 5 días siendo las de cuatro día la más común, los animales con cinco días presenta más índice de pseudopreñez, los factores ambientales son las principales causas de esta alteración.

A continuación se dará a conocer las características de las diferentes etapas.

**Proestro.** Tiene una duración de 12 horas, se caracteriza por la vulva ligeramente inflamada y presenta la vagina seca.

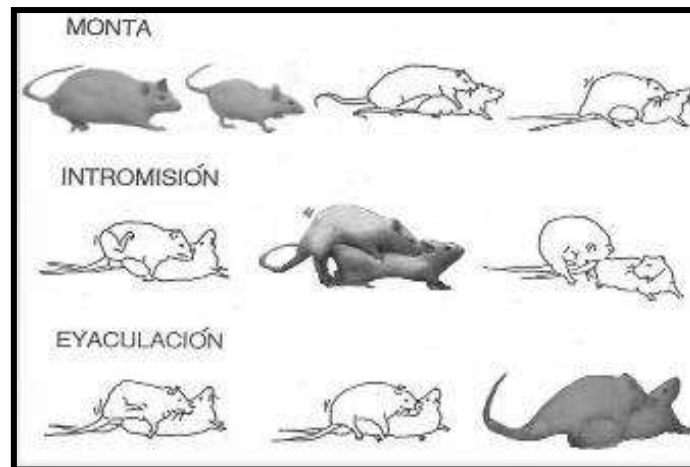
**Estro.** Duración aproximada de 12 horas, vulva inflamada.

**Metaestro.** Duración aproximada de 15 horas, vulva inflamada, fluido vaginal caseoso.

**Diestro.** Tiene una duración de 57 horas.

En la imagen 8. Se muestra como ocurre el apareamiento en los roedores. La gestación tiene una duración de 22- 23 días, la etapa temprana del parto de la hembra tiende a estar inquieta, caminado por toda la jaula (Zúñiga *et al*; 2001).

**Imagen 8.-** Apareamiento en los roedores.



#### 5.4.- Ciclo estral del hámster.

Las hembras son poliéstrica continua, el ciclo estral de las hembras dura cuatro días y es muy regular, en esta especie es importante el mantenimiento del fotoperiodo de 14 horas luz y 10 horas de oscuridad para lograr la receptibilidad de las hembras la primera monta se debe realizar después de la pubertad.

El ciclo reproductivo o la madurez sexual de la hembra aparecen a partir de los 6 a 8 semanas de edad, tiene ciclos sexuales en todo el año, el periodo de gestación es un aproximado de 16 a 18 días y el número de partos puede ser cuatro a seis. Al nacer las crías, nacen sin pelo, con los ojos y orejas cerradas (Barassi y Sidi, 2011).



### **5.5.- Ciclo estral del cobayo.**

La clasificación reproductiva de los cobayos es poliéstrica continua. La madurez sexual del macho empieza a manifestarse a los 30 días de edad; los primeros signos son la monta con movimientos pélvicos, mientras que la hembra el primer estro aparece a los 60 -70 días.

La duración del ciclo estral es de 16 -19 días, la duración del estro es de ocho horas, la conducta sexual durante el estro se caracteriza por la relación con otras hembras en otras palabra la hembra en celo se deja montar, otra característica muy común es la lordosis. La gestación tiene un periodo de 65 – 70 días, el diagnóstico de gestación se puede realizar mediante la palpación abdominal, el tamaño de camada es de 3 a 4 crías esto va depender de las cepas (Lawson, 2000).

### **5.6.- Cuidados de los roedores.**

Los cuidados deben ser rutinarios, esto para que su estado de salud sea buena y no tenga que enfermarse, las actividades que se deben de realizar son los siguientes: La más importante es vigilar que siempre tenga agua limpia y alimento, cambiar la cama, mantener un número adecuado de animales por cada caja, estar revisando la temperatura, humedad e iluminación en las cajas y cuartos (Lawson, 2000).

### **5. 7.- Diagnóstico de gestación en animales de laboratorio.**

Existen varios métodos de diagnóstico de gestación, en cuanto los animales de laboratorio el método más común es la palpación abdominal, otra manera de hacer un diagnóstico es mediante la observación del desarrollo mamario, en este caso aumenta el tamaño de los pezones, aumenta el tamaño o volumen de abdomen del animal, el diagnóstico de gestación se realiza cuando se lleva un aproximado de 65% de la gestación (Fuentes, *et al* 2010).

### **5.8.- Ciclo reproductivo del conejo.**

La reproducción en los conejos, uno de las características del conejo tiene una alta capacidad para reproducirse y por ser animales de fácil manejo. La coneja es un

animal que no presenta un ciclo regular, esto se debe por varios factores por ejemplo el ciclo estral está relacionado con la condición ambiental y nutricional del animal, el proceso fisiológico que regula las etapas de fertilidad o infértil en una hembra coneja se denomina ciclo estral, los conejos llegan a la edad reproductiva a los 7 a 8 meses.

El ciclo estral de los conejos comprende de las siguientes fases:

**Anestro.** Es el periodo en el cual se presenta los dos primeros y los dos últimos días del ciclo estral los signos son los siguientes. La hembra no se deja montar, la vulva es pequeña y fría, se ve muy tranquila y no llama la atención al macho.

**Estro.** Es el periodo es la cual la coneja es fértil, o cuando se deja montar por el macho este caso puede ser fecundada la hembra los signos principales son los siguientes: la vulva tiene un color rojo e inflamado, la hembra está inquieta, se frota el lomo contra la pared de la jaula, si hay varias hembras juntas se montan entre ellas, normalmente este periodo dura 12 días los cuales la hembra se deja montar y estos son los datos que se tiene que tomar en cuenta para diagnosticar si la hembra está en celo.

Durante la gestación se vuelve más pacíficas y se fatiga muy rápido, para estar seguro de que esté gestante, el método que se utiliza para el diagnóstico de gestación, el más común es palpación abdominal, es una práctica de rutina que permite saber si la coneja está gestante o no, esta práctica se realizar a los 14 días después de la monta esta actividad se debe realizar cuidadosamente para evitar daños a los fetos que podrían provocar un aborto (Alvariño, 1993).

### **5.9.- Cuidado durante la gestación del conejo.**

Mantener las jaulas limpias y desinfectadas, el manejo de las conejas debe realizarse con cuidado y con mucha delicadeza, evitar humedad, mantener 16 horas luz, agua de bebida a voluntad, alimento y tranquilidad (Galina y Valencia 2014).

### **5.10.- Periodo de gestación en el conejo.**

El periodo de gestación dura un aproximado de 29 a 32 días, si la gestación dura más, es posible que tenga menos gazapos o podría ser que tenga uno o dos pero de tamaño grande, el parto sucede generalmente en la noche, los gazapos nacen de uno a uno a intervalos regulares, la duración del parto dura un aproximado de 30 minutos, El número de gazapos varia ya que esto va depender de la raza de la coneja, en el caso la raza Nueva Zelanda puede parir, en promedio de 8 a 10 gazapos.

Los gazapos nacen ciegos, sordos, casi sin pelo, algo importante es que en los gazapos su olfato les permite encontrar la teta de la coneja. Después del parto, una vez que la madre está tranquila, es importante revisar la camada para cerciorarse de que los gazapos hayan mamado, así mismo revisar gazapos muertos y retirarlos (Templeton, 1974).

## **Capítulo 6.- MÉTODO DE MANEJO Y SUJECIÓN EN ANIMALES DE LABORATORIO.**

La habilidad para sujetar cualquier animal de laboratorio, no es fácil, es necesario tener experiencia, cuando no se realiza la sujeción correctamente en un animal puede causar algún tipo de lesión o heridas en el animal, los animales que han sido sujetado incorrectamente llegan a estresarse y tiene miedo con los humanos. Para realizar el manejo de animal de laboratorio es importante tomar en cuenta varios factores, que al final nos ayuda para evitar algún tipo de accidentes dentro de un bioterio o laboratorio, las consideraciones previas a seguir son los siguientes (Lawson, 1999).

- Manejar los animales de manera suave y firme.
- Estar en un lugar de tranquilidad.
- No hacer ruidos con materiales.
- Hablar en voz baja.
- No levantar los animales con la punta de la cola.
- No dejar colgado al animal sin apoyo por que se dará vuelta y lo morderá.
- Pedir ayuda al asisten cuando sea necesario (Barassi y Sidi, 2011).

### **6.1 Clasificación de métodos de sujeción.**

**Simples.** Son aquellos que recurrimos normalmente utilizando las manos.

**Físicos.** Son aquellos que se utilizan materiales o accesorios, ejemplo toallas, campos, cepos o instrumentos especiales.

**Químicos.** Son aquellos que recurren con la utilización de tranquilizantes o anestésicos.

**Finalidad.** Uno de los objetivos de la contención o inmovilización de los animales es la recolección de muestras, como de sangre, inoculaciones y aplicación de

sustancias para algún otro procedimiento que se hagan en los laboratorios (Barassi y Sidi, 2011).

## 6.2 Manejo y sujeción en el ratón.

Antes de sacar al animal de su jaula es necesario e importante saber que es un animal muy nervioso y rápido en la imagen 9 se muestra como se realiza manejo y sujeción en el ratón. Los pasos a seguir para la sujeción son las siguientes.

- ✓ El ratón se debe tomar cuidadosamente de la base de la cola sin soltarlo.
- ✓ Con este paso sencillo posteriormente para mejor control sobre el animal sujetarlo bien de la cola, colocando sobre una superficie o del techo de la jaula o en una mesa preferiblemente donde se pueda sujetar.
- ✓ Con el dedo pulgar e índice tomar la piel que se encuentra en la parte superior del cuello y hombro.
- ✓ Durante el proceso el ratón puede voltear y morder, sujetado correctamente el animal estará perfectamente contralado (Lawson, 1999).

**Imagen 9.-** El manejo en el ratón deberá ser suave y evitar que se estrese el animal.



### 6.3.- Manejo y sujeción en la rata.

En la rata nunca se debe tomar de la punta de la cola ya que puede sufrir una lesión en la imagen 10 se muestra como se debe sujetar correctamente la rata, los pasos a seguir son los siguientes.

- ✓ Es un animal dócil y menos nervioso.
- ✓ Tome de la base de la cola con el dedo pulgar e índice.
- ✓ Colocar en animal sobre una mesa.
- ✓ Apoye su mano sobre el dorso del animal.
- ✓ La pata derecha de la rata queda entre los dos dedos índices y mayor.
- ✓ El pulgar queda entre la cabeza y la pata izquierda (Lawson, 1999).

**Imagen 10.-** Para un mejor manejo el animal deberá estar tranquila y evitar ruidos



### 6.4.- Manejo y sujeción en el hámster.

El manejo y sujeción deberá realizarse con cuidado en la imagen 11 se muestra como se debe sujetar el animal.

- ✓ El hámster se toma con la mano izquierda en caso de ser diestro.
- ✓ Se colocan los dedos índice y pulgar a manera de pinza, se toma la piel cervical –dorsal entre las orejas.

- ✓ Se toma con firmeza la piel de la región costo abdominal (Lawson, 1999).

**Imagen 11.-** El hámster se toma con cuidado de la piel.



#### **6.5.- Manejo y sujeción en el cobayo.**

- ✓ Con la mano izquierda se sujeta al cobayo por la línea dorsal abarcando las regiones cervicales y dorsal.
- ✓ Se debe tener cuidado en que el dedo índice presione el cuello.
- ✓ Con el dedo pulgar se sitúa posterior al brazo derecho del animal.
- ✓ (Imagen 12) El dedo medio queda posterior al brazo del lado izquierdo, y el resto de los dedos sobre el abdomen del animal (Lawson, 1999).

**Imagen 12.-** Manera de sujetar al cobayo.



## 6.6.- Manejo y sujeción en el conejo.

El manejo y sujeción en los conejos deberá ser, con seguridad, firmeza y gentileza. La técnica de sujeción debe ser realizada por personal capacitado y con experiencia, bajo la responsabilidad de un Médico Veterinario (NOM- 062-1999).

En la imagen 13 se muestra cómo se puede sujetar el conejo, esto con el objetivo de sostener el peso del animal.

- ✓ El conejo se toma con la mano derecha, suspendiéndolo de la piel floja de la región del dorso y de la nuca del conejo
- ✓ Con la mano izquierda se sujeta por debajo los muslos como si se fuera sentar sobre la palma de la mano (Lawson, 1999).

**Imagen 13.-** El conejo se debe sujetar en la piel sin causar daño.





## Capítulo 7.- VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y EXTRACCIÓN DE SUSTANCIAS.

Cuando se administran algún tipo de sustancia a un animal en cualquier vía, el principal objetivo es realizar una buena práctica, ya que cualquier error, pueden provocar un sufrimiento evitable, la mejor práctica es minimizar o evitar efectos adversos (Zúñiga et al; 2001).

La administración de cualquier sustancia deberá hacerse conforme a las prácticas clínicas y científicas generalmente aceptadas en el animal sujeto o inmovilizado (NOM-062-ZOO-1999).

En este caso las técnicas de administración y extracción de sangre, es necesario conocer las vías específicas para esta práctica ya que existe animales que son muy sensibles, por otra lado es importante conocer los tipos de medicamentos que se aplica a los animales de laboratorio, puede ser como, analgésicos, anestésicos, antibióticos y otros. Si no se realiza adecuadamente puede ser lastimado el paciente. Por esa razón es importante conocer estas técnicas (Zúñiga et al; 2001).

### 7.1.- Vías de administración de medicamentos en animales de laboratorio y dosis de aplicación.

Existen varias vías para la aplicación de fármacos, esto va de acuerdo el tipo de medicamentos que se utiliza y su absorción. Las vías que se aplican generalmente: las inyecciones son, intramuscular (IM), intravenosa (IV), intraperitoneal (IP), subcutánea (SC), e intradérmica (ID), en la tabla 11 se muestra las vías de administración de medicamentos y volumen que se aplica en los animales (Lawson, 2000).

**Tabla 11.** Vías de administración de medicamentos y volumen que se aplica en animales.

Especies	Subcutáneo	Intramuscular
Ratón	2-3 ml	Cuádriceps 0.5 ml
Rata	5 -10 ml	Cuádriceps. 0.3 ml
Hámster	3 - 4 ml	Cuádriceps 0.1 ml
Cobayo	5 a 10 ml	Cuádriceps 0.3 ml.
Conejo	1 - 5 ml	Cuádriceps parte posterior del musculo

Fuente: (NOM-062-ZOO-1999).

## 7.2.- Inyección por la vía intramuscular.

Las inyecciones intramuscular es las más común en varias especies, esto se aplica generalmente en los miembros posteriores y anteriores aunque es esta parte no es muy común. En la imagen 14 se muestra la aplicación de medicamentos en el animal y como debe estar sujetado. El sitio donde se aplica regularmente es en los músculos más grandes (Zúñiga *et al*; 2001).

**Imagen 14.-** La aplicación de medicamentos y como debe estar sujetado.



## 7.3.- Inyección por la vía subcutánea.

Permite la aplicación de medicamentos es la parte del cuerpo del animal se aplica en la capa dérmica de la piel, por lo general se aplica debajo de la piel del cuello. Este procedimiento se realiza de la siguiente manera.

- Tome la piel entre el dedo pulgar y mayor.
- Con el índice puedes tomar por delante de sus dedos la piel tratando de hacer un hueco, en ese espacio es el lugar exacto para aplicar el medicamento. (Zúñiga *et al*; 2001).

En la imagen 15 se muestra el paciente como debe estar sujetado para aplicación de sustancias. Por último la inyección debe realizarse con mucho cuidado aplicando suavemente para que el medicamento pueda circular.

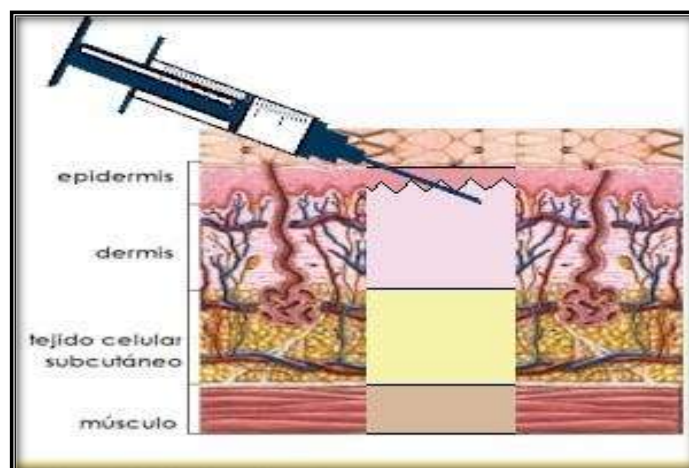
**Imagen 15.-** El paciente debe estar sujetado para facilitar la aplicación de la sustancia.



#### **7.4.- Inyección por la vía intradérmica.**

Esto se aplica en la capa dérmica gruesa de la piel, la aguja que se utiliza debe ser un calibre 25 o menor, la técnica es introducir la aguja en la piel estirada a un ángulo de aproximadamente de 20 a 30°, en la imagen 16 se muestra la aplicación de medicamentos por la epidermis. En este caso solo se podrá aplicar una cantidad muy pequeña de fluido (0,1 a 0,2 ml) en el sitio intradérmica, cuando aparece una ampolla o una bolsa de fluido característica cuando se haya aplicado correctamente en el sitio adecuado (Zúñiga *et al*; 2001).

**Imagen 16.-** La inyección por la epidermis se realiza con cuidado.



### **7.5.- Inyección por la vía intraperitoneal.**

La aplicación de medicamentos intraperitoneal tiene que realizarse cuidadosamente, para no penetrar en algún órgano que encuentre dentro de la cavidad abdominal, en la imagen17 se muestra la zona de aplica el medicamento, la inyección se aplica generalmente en el cuadro inferior derecho del abdomen, tiene que ser a una altura suficiente esto para evitar la vejiga o el ciego, cuando se aplica la inyección intraperitoneal se encuentra una pequeña resistencia, a medida que la aguja atraviesa la piel y los músculos abdominales, una vez que se haya atravesado habrá menos resistencia, a medida que la aguja penetra en la cavidad abdominal, es importante aspirar antes de la inyección(Zúñiga *et al*; 2001).

**Imagen 17.-** Zona de aplicación de medicamento.



### **7.6.- Método de extracción de sangre por la vía intravenosa.**

Existen varias técnicas en cuanto al método de extracción de sangre en animales de laboratorio, se utiliza para diferentes propósitos, el volumen de sangre que será extraído dependerá de la especie y según la vía que se haya elegido para extracción de sangre, antes de la extracción de sangre por la intravenosa es importante afeitar el sitio, esto se trata con un antiséptico antes de atravesar la piel y penetrar el vaso. (Lawson, 2000).

En la tabla 12 se muestra las vías de extracción de sangre en los en los roedores y en el conejo.

**Tabla 12.** Vías de extracción de sangre en los roedores y en el conejo.

Sitios	Especie
Vena safena	Rata y ratón
Vena marginal de la oreja	Conejo
Vena cava caudal	Rata y ratón
Seno orbital	Rata, ratón y hámster
Corazón	Roedores y conejo

Fuente: (NOM-062-ZOO-1999).

### **7.7.- Técnicas de extracción de sangre.**

La extracción de sangre en animales de laboratorio se utiliza principalmente para el diagnóstico de alguna enfermedad, además la cantidad de sangre se determina de acuerdo con la especie y el tipo de pruebas que vaya a realizar, a continuación se describe la ubicación anatómica de los sitios de extracción (Barassi y Sidi, 2011).

### **7.8.- Extracción de sangre en la zona marginal de la oreja del conejo.**

La extracción de sangre en el conejo se hace frecuentemente por la vena marginal de la oreja, este es debido a que se puede distinguir fácilmente, cuando se recolecta la muestra en la vena, se realiza presión en la base de la oreja, para que se llene de sangre, la otra razón es que se puede extraer en cantidad mayor en la imagen 18 se muestra la zona de extracción de sangre en los conejos (Barassi y Sidi, 2011).

**Imagen 18.-** Extracción de sangre por la vena marginal.



### **7.9.- Extracción de sangre por el método de transección de la cola.**

En caso los roedores se colocan en una caja de contención o cepo, de una manera que la cola quede afuera (imagen 19).

La Transección de cola es posible sacar varias gotas de sangre el procedimiento es la siguiente manera cortando transversalmente un pedazo de la extremo de la cola, es importante desinfectar la zona, en este procedimiento tiene que estar anestesiado el paciente (Barassi y Sidi, 2011).

**Imagen 19.-** Extracción de sangre por la vena caudal.



### **7.10.- Extracción de sangre por la vía retro – ocular.**

En esta técnica la posición del animal debe estar en decúbito sobre alguna toalla en la mesa de trabajo una vez anestesiado el animal sujetar el ratón estirando la piel del cuello hacia atrás. Este método se realiza con un tubo capilar para micro hematocrito, gira suavemente con el tubo penetrar el externo de la comisura ocular, girar el tubo de cierta manera para que exista una pequeña presión y fluya la sangre libre por capilaridad (imagen 20).

En este caso el sangrado retro ocular es un método para extraer sangre de animales que generalmente no se percibe la vena o lo suficientemente grande para la extracción mediante la extracción intravenosa (Barassi y Sidi, 2011).

**Imagen 20.-** Uso del capilar en la toma de sangre retro- ocular.



#### **7.11.- Extracción de sangre por la vena safena.**

En la safena se puede extraer pequeñas muestra de sangre proveniente de los roedores, se realiza una punción en la vena safena esto se localiza en la cara lateral de la parte inferior de la pata trasera (imagen 21). Utilizando una aguja hipodérmica y recolectando la sangre en un tubo capilar, esta práctica no es necesario la aplicación de anestésico y se puede extraer varias veces la muestra en mismo sitio (Barassi y Sidi, 2011).

**Imagen 21.-** Extracción de sangre por la vena safena.



### 7.12.- Extracción de sangre por punción cardíaca.

La punción cardíaca se debe realizar bajo anestésico general en todos los animales de laboratorio, esta práctica nos permite extraer una gran cantidad de sangre, esta práctica se realiza normalmente perforando, o se pincha el ventrículo izquierdo con el animal de lado derecho otra forma de realizar este método es alcanzar el corazón a través de los espacios intercostales, con el animal acostado de lado, o introduciendo la aguja debajo del esternón con el animal acostado de espalda, la extracción de sangre debe realizarse cuidadosamente, esto para evitar un colapso en el corazón en la fotografía 22 se muestra la zona de extracción sangre (Barassi y Sidi, 2011).

**Imagen 22.-** Extracción de sangre por la vía intracardiaca.





## **Capítulo 8.- ANESTESIA GENERAL EN ANIMALES DE LABORATORIO.**

Anestesia en griego que significa (anaesthesia), que significa "insensibilidad" permite tener al animal inconsciente e insensible al dolor, en completa relajación muscular y por lo consiguiente el paciente estará inconsciente durante el procedimiento experimental (Escanio *et al*, 1991).

Condiciones que se debe tomar en cuenta del anestésico ideal como son las siguientes:

- Fácil administración.
- Acción rápida.
- Proporcione una recuperación rápida y segura.
- Ausencia de olor.
- Costo accesible.
- Buen efecto analgésico y relajante muscular.
- Que no sea toxico o irritante.
- Que sea útil para varias especies (Martínez, 2013).

### **8.1.- Clasificación general de anestesia en animales de laboratorio.**

**Local.** Es la que produce la pérdida de la sensación del dolor de un área determinado del cuerpo animal.

**Regional.** Abarca de un área más grande pero también limitado, esto no funciona como método de sujeción puede utilizarse en algunas especies específicas.

**General.** Un anestésico general se refiere a un proceso reversible en que animal quede por completo inconsciente, analgesia y relajación muscular y ausencia de reflejos mediante el uso de un agente (Vadillo, 2009).

## **8.2.- Factores a considerar en la elección del agente anestésico.**

**Edad del animal.** Es muy importante considerar la edad de los animales que se utilizan en cuestión del experimento, ya que los animales muy jóvenes son sensibles que los pubertos y adultos, los riñones y el hígado de los jóvenes de dos semanas de edad no están suficientemente desarrollados y maduros por lo tanto no son eficientes para metabolizar.

**Peso corporal.** El peso de los animales juega un papel importante, en caso de los animales obesos debe considerarse la capacidad del tejido graso de fijar ciertos anestésicos (Barassi y Sidi, 2011).

**Vías de administración.** Es necesario saber elegir el tipo de anestésico, esto para facilitar la aplicación de la sustancia y manejo de animal (Barassi y Sidi, 2011).

**Especie.** Es muy importante elegir la especie, ya que algunos animales son muy sensibles que algunos medicamentos.

**Estado general del animal.** Algo que se debe de considerar es el estado de salud del animal, en especial que riñón y el hígado esté funcionando bien esto para metabolizar la sustancia (Barassi y Sidi, 2011).

## **8.3.- Periodo de anestesia en animales.**

**Primer periodo o de inducción.** Durante este proceso se produce un ligero aumento de la frecuencia cardiaca y la respiración. Se conserva los movimientos involuntarios y comienza a producir el aumento del tono muscular, dilatación de la pupila.

**Segundo periodo o de excitación involuntario.** En esta etapa aparecen los movimientos involuntarios y la pupila dilatada.

**Tercer periodo o anestesia quirúrgica.** Durante este periodo o la etapa, ocurre la acción depresora del anestésico desde la corteza y desde la medula espinal. Quedando abolidos, la conciencia, la sensación del dolor; se produce la relajación muscular.

**Cuarto periodo.** En esta fase, el sistema nervioso central se encuentra deprimido y disminuye la respiración (Escanio, *et al* 1991).

## **Capítulo 9.- MÉTODO DE EUTANASIA EN ANIMALES DE LABORATORIO.**

El termino eutanasia derivado de los términos griegos Eu, que significa buena y Thanatos muerte entonces se habla de una buena muerte sin duda alguna que los animales de laboratorio que tenga una muerte sin sufrimiento

Criterios que se deben consideran para la aplicación de la eutanasia en los animales de laboratorio.

- Al final de un experimento
- Cuando el animal pudiera quedar con alguna lesión
- Cuando hay niveles altos de dolor, angustia y sufrimiento
- Cuando ya no sean aptos para la cría
- Para la obtención de sangre.
- Diarrea prolongada
- Dificultad de respirar
- Anemia
- Signos clínicos sospechoso, enfermedad infecciosa
- Signos neurológicos, convulsiones.
- Pérdida rápida de peso (Zevallos, *et al* 2013).

Cuando se lleve a cabo la eutanasia no debe estar presente otros animales, con excepción de grupos que mueran al mismo tiempo (NOM-062-ZOO-1999).

El personal que aplica la eutanasia debe tener una experiencia y entrenamiento. El objetivo de realizar la eutanasia es para el bienestar de cada uno de los animales de laboratorio, para lograr la eutanasia cualquier técnica aplicada debe causar o conseguir en el animal una rápida inconciencia, paro cardiaco, respiratorio y perdida de la función cerebral, para evitar el sufrimiento de los animales, para que el animal tenga una muerte rápida, segura y sin dolor alguno (Zevallos, *et al* 2013).

Existen varios métodos de eutanasia que se aplique a todas las especies y para todas las circunstancias, los criterios para seleccionar deben incluir. Producir inconciencia, disminuir el dolor y su confiabilidad (NOM-062-ZOO-1999).

**La conciencia.** Es el estado de conocimiento de un animal, en la cual el animal puede recibir estímulos de su ambiente externo y puede responder con la conducta normal de un individuo despierto.

**La inconciencia.** Se utiliza para indicar la insensibilidad a los estímulos externos, como se espera en el estado de coma y durante la anestesia.

**Dolor.** Se define como una experiencia sensorial aversiva y emoción desagradable que produce acciones motoras protectoras, dando como resultado el aprendizaje para evitarlo y que pueda modificar rasgos de conducta específicos de la especie (López y Camberos 2006).

#### **Principales signos del dolor.**

Reducción de la ingesta de agua y alimentó, pérdida de peso, bruxismo, deshidratación, aislamiento intento de huida, disnea, boca abierta, postura anormal, salivación, erección del pelo, dilatación de las pupilas, Inmovilización o rigidez (Taibo, 1999).

#### **9.1.- Recomendaciones de la muerte de animales de laboratorio.**

En la imagen 23 se muestra en la zona donde se puede revisar el reflejo del animal. Es importante que el personal esté capacitado para reconocer y confirmar la muerte de un animal con el que esté trabajando, los aspectos a considerar para el reconocimiento de la muerte de cualquier especie en los animales de laboratorio incluye el cese del latido del cardíaco y la respiración, así como ausencia del reflejo (Taibo, 1999).

**Imagen 23.-** En la punta de la cola se puede identificar la sensibilidad en los animales.



### **9.2.- Evolución de los métodos para la eutanasia en animales de laboratorio.**

Es importante saber varios factores para una buena eutanasia, en los animales, así como el que más se ajusté ellos.

**Eficaz.** Tiempo para la inducción a la muerte.

**Seguridad.** No debe ser peligroso para el personal quien esté a cargo.

**Fácil Administración.** Aplicación sencilla o fácil del agente

**Indoloro.** No deberá causar ningún dolor a la especie (Escanio, *et al* 1991).

### **9.3.- Eutanasia aceptable por métodos físicos en animales de laboratorio.**

La selección aplicación del método debe hacerse de acuerdo a los principios éticos, la técnica de eutanasia debe ser seleccionada por un Médico Veterinario certificado de acuerdo a su juicio profesional y conocimiento de las técnicas aceptables (NOM-062-ZOO-1999).

A continuación se dará a conocer los diferentes tipos de eutanasia por el método físico que se realiza en los animales de laboratorio, según la especie que se realice la eutanasia, según la Norma Oficial Mexicana estos métodos debe producir la inmediata pérdida de conciencia mediante un trauma cerebral (NOM-062-ZOO-1999).

**Decapitación.** Es la capación total del cuello y la cabeza. Se utiliza en roedores y conejos (NOM-062-ZOO-1999).

La dislocación cervical es una técnica que puede provocar una inconsciencia rápida, en la fotografía 24 se muestra como se realiza la dislocación cervical.

**Dislocación cervical.** Este método se realiza en animales de laboratorios principalmente en ratas, otros roedores y en conejos hasta de un peso de un kilogramo si están sedados (Barassi y Sidi, 2011).

**Imagen 24.-** Manera correcta de realizar la dislocación cervical.



#### **9.4.- Eutanasia por métodos químicos utilizados en animales de laboratorio.**

Muchos anestésicos se utilizan en sobredosis como agente eutanásico. Un anestésico es un agente que produce, de un modo controlado, inconsciencia, fallo cardiovascular y respiratorio, provocando hasta la muerte del animal. (Barassi y Sidi, 2011).

A continuación, se dará a conocer los agentes que se utilizan en el método de eutanasia en los animales de laboratorio, por el método químico como, los agentes inhalados y agentes inyectables (NOM-062-ZOO-1999).

**Agentes inhalatorios.** Son aquellos agentes inhalados, puede suministrarse en forma gaseosa. Se utiliza en animales pequeños como los roedores. (Escanio, *et al* 1991).

**Dióxido de carbono.** Se recomienda utilizar un mínimo de 70% de CO<sub>2</sub> en oxígeno o aire para la pérdida rápida de conciencia sin hipoxia. Esto produce una anestesia rápida y seguida de la muerte, con menos irritación en las vías respiratorias (López y camberos 2006).

En la tabla 13 se muestra el método más recomendable para la eutanasia de varias especies tales como: ratas, ratones, cobayos, hámster y conejos. (NOM-062-ZOO-1999).

**Isoflurano.** Actúa deprimiendo los sistemas cardiovascular y respiratorio. Esto conlleva la anestesia y posteriormente la muerte.

**Agentes inyectables.** La mayoría de estos agentes contienen anestésicos en su composición, pero de forma concentrada para facilitar su administración y favorece su efecto depresor del SNC y la muerte, como por ejemplo: los barbitúricos.

**Pentobarbital sódico.** Es un método de sacrificio humanitario, en roedores las vías de aplicación, es intravenosa, intraperitoneal (López y camberos 2006).

**Tabla 13.** Otros fármacos que se utilizan en la eutanasia en los roedores y conejo.

<b>Especie</b>	<b>Fármaco</b>
Cobayos y conejos	Ketamina / Xilazina
Ratas y ratones	Ketamina / Xilazina

Fuente: (Barassi y Sidi, 2011).

**Ketamina.** Es un anestésico de corta duración. Posee una propiedades de sedante, y analgesia, es soluble no es irritante, la ketamina produce un estado mental peculiar en el que los pacientes no parecen estar dormidos o anestesiados sino más bien desconectado de su ambientes.

**Xilazina.** Potente sedante, miorelajante y analgésico no narcótico. La actividad sedante y analgésica se relaciona con una depresión del sistema nervioso central. El



efecto relajante muscular está basado en la inhibición de la transmisión intraneural de los impulsos en el sistema nervioso central los efectos principales se desarrollan dentro de los 10 a 15 minutos después de la inyección intramuscular y dentro de los 3 a 5 minutos después de la inyección endovenosa (Taibo, 1999).

Después de la aplicación la eutanasia, es necesario verificar la muerte del animal confirmando cesación de los signos vitales y otros que, a juicio profesional se tomen consideraciones de acuerdo a la especie y el método de eutanasia empleado (NOM-062-ZOO-1999).

## **Capítulo 10.- ENFERMEDADES COMUNES QUE AFECTAN A LOS ANIMALES DE LABORATORIO.**

La enfermedad es consecuencia no de una sola causa si no de una serie de factores casuales que actúan de manera independiente o en integración con los otros. El agente no es el único responsable del proceso de las enfermedades, es indispensable un hospedero y el ambiente apropiado, existen una gran variedad de agentes cuales de las enfermedades en los animales de laboratorio las cuales se clasifican en cuatro grandes grupos (Cerrudo y Alfonso, 1999).

### **10.1.- Reservorios puerta de entrada de las enfermedades**

**Reservorios.** Es en el cual ser humano o animal, planta, suelo, donde normalmente vive y se multiplica un agente infeccioso y la cual depende de supervivencia.

**Reservorios Humanos.** El ser humano es considerado como la fuente principal de infección tanto en caso clínico como subclínico.

**Reservorios en los Animales.** En este caso los principales portadores van a ser los que conviven con el hombre sea animales domésticos o roedores.

**Suelo.** Es uno de los reservorios que va actuar un agente casual en el caso de gérmenes que viven en él o parásitos.

**Portador.** Es una persona o animal infectado que alberga un agente infeccioso específico de una enfermedad sin presentar síntomas clínicos de esta (Olivarez *et al*, 1997).

### **10.2.- Vías de transmisión de las enfermedades.**

Directa. Es la que se produce por contacto directo

Indirecta. Es la transmisión de una enfermedad a través de un vehículo o un vector ejemplo cuando hay un intermediario entre un animal enfermo y otro sano (Quiroz, 1984).

### **10.3.- Fuente de entrada de los agentes en animales.**

**Respiratorios.** Los agentes son expulsadas en formas de (gotas) al hacer exhalación de las vías respiratorias entra al hospedero en la misma vía.

**Otra de las vías de la salida.** Común de los gérmenes es la intestinal y la entrada digestiva (Quiroz, 1984).

### **10.4.- Microorganismo que provocan las enfermedades en animales de laboratorio.**

**Virus.** Son agentes infecciosos microscópicos, que carecen de metabolismo propio y para multiplicarse es necesario o requieren de células, alterando la información genética de las mismas y así produciendo algún tipo de enfermedad de los animales. Por ejemplo el virus de la rabia esto afecta el sistema nervioso, este virus es transmitido por mordeduras de un animal portador (Larski, 1989).

**Hongos.** Son organismos pluricelulares consecuentemente se distinguen constituyendo el reino fungi. Se trata de seres que carecen de clorofila y son heterótrofos (Merchant y packer 1980).

**Bacterias.** Microorganismo formado por una sola célula que no se pueden observar a simple vista es necesario utilizar un microscopio para poder observar el tipo de bacteria. (Machota, *et al* 2002).

**Parásitos.** Animal o vegetal que en forma permanente o temporal y de manera obligatorio debe de nutrirse a expensas de otro organismo llamado huésped (Ruiz, 1983).

Son organismos que viven a expensas de otros, pueden observarse o no a simple vista, esto va depender, tipo de parasito, existe dos tipos de parásitos.

**Endoparásito.** Son aquellos parásitos que viven en el interior de sus hospedadores.

**Ectoparásitos.** Son aquellos parásitos que viven en las superficies externas de sus hospedadores (piel, pelos y pabellón de las orejas) por ejemplo garrapatas, piojo, pulga) estos son los responsable de las infestaciones parasitaria (Quiroz, 1984).

## **CONCLUSIÓN**

Como se ha visto a lo largo de este Manual el animal de laboratorio es considerado fundamental para la investigación biomédica. Desde el principio de la humanidad se ha utilizado a los animales, para mejorar la calidad de vida de la humanidad y de los mismos animales. Gracias a estos estudios se han desarrollado vacunas y antibióticos y otros medicamentos para los tratamientos de diferentes enfermedades.

Los médicos veterinarios deberán garantizar un protocolo eficaz en cuanto la medicina preventiva, control de enfermedades, diagnóstico, tratamiento, teniendo en cuenta que el bienestar de los animales, es la base para reflejar los resultados confiables, para los diferentes tipos de investigación que se realice.

El médico veterinario juega un papel de gran importancia dentro del cuidado y uso de los animales de laboratorio. Referencia a nivel nacional e internacional por la calidad de los animales y los servicios que se ofrecen a la comunidad científica. Las instalaciones modernas de investigación de un bioterio y el personal deberán estar al día con respecto a los métodos de manejo y cría de los animales.

Es importante mencionar que aún hay mucho que hacer en cuestión de las investigaciones biomédica, por otro lado es importante mencionar, que en las universidades es necesario e importante tener un bioterio para que los alumnos e investigadores se interesen y se desarrollen en el área de los animales de laboratorio.

## REFERENCIAS.

1. Álvariño, R.M. 1993. Control de la Reproducción en el Conejo. (1ªEd) Ed. Mundo-Prensa. p. 15, 16 -18, 22-24.
2. Barassi, J.N y Sidi, J.M. 2011. ABC en Animales de Laboratorio. (1ªEd) Ed Hemisferio Sur p.17-18,22-23, 61-62,66-69,105-107,109-113 y 129-131.
3. Bellatin, A.J. 1994. Inmunología (3ªEd) Ed. Interamericana. P.1-2,4-10.
4. Cerrudo, V. A. y Alfonso, V.R. 1999. Microbiología Médica (2ªEd) Ed. Harcourt Brace. p. 17-18.
5. Domínguez, Q. A. 1997. Introducción al Manejo de Animales de Laboratorio: Roedores y Pequeñas Especies. (1ªEd) Ed. Universidad Autónoma de Yucatán Centro de Investigación Regional p. 65 -69.
6. Escanio, F.J.; Sinues, B.; y Soteras. F.1991. Farmacología Veterinaria Básica (2ªEd) Ed. Acribia. p. 35-37, 31, 412.
7. Escobar, T. S y Ramos, M. C. 1997. Cirugía Fisiopatología General Aspectos Básicos (1ªEd) Ed. Medica Panamericana. p.2, 5-6.
8. Frandson D.R.1976. Anatomía y Fisiología de los Animales Domésticos (1ªEd) (vol. I) Ed Interamericana.P.1-2.
9. Fuentes .P.F.; Yanavilca, M. A. R.; Rodríguez, R. R. y Márquez, D.M. 2010. Guía de Manejo y Cuidado de Animales de Laboratorio. Conejo; Perú Ministro de Salud. p. 20, 30.
10. Grossman, J.D. y Sisson.S.1982. Anatomía de los Animales Domésticos (5ªEd) (vol. I) Ed. El Sevier Masson.p.4-5.
11. Galina, C. y Valencia, J. 2014. Reproducción del Animal Doméstico. (3ªEd) Ed. Limusa. p. 85,91-93,97-99.
12. Hafez, E.S.E y Hafez .B. 2000. Reproducción e Inseminación Artificial en Animales. (6ªEd) Ed. McGraw HILL Interamericana. P.56-57.
13. Konig, E.H y Liebich,G.H. 2011 Anatomía de los Animales Domésticos Aparato Locomotor (2ªEd) (vol. I) Ed. Panamericana.p.2-3.

14. Lawson, T. P. 1999. Técnica Auxiliar de Animales de Laboratorio. (1ªEd) Ed. Asociación Americana de las Ciencias del Animal de Laboratorio. P.29 -31,51-52,115-123- 123-1135.
15. Lawson, T. P. 2000. Técnica de Animales de Laboratorio. (2ªEd) Ed. Asociación Americana de las Ciencias del Animal de Laboratorio. P 30, 37, 60.
16. Larski, Z.1989. Virología para veterinarios. (2ªEd) Ed. la Prensa Medica Mexicana. P.4-5.
17. Levas.;Coudert. P; Rochambea, H. y Thebault, R. G. 1996. El Conejo cría y Patología. p. 25-26.
18. López, S.H y camberos, O.L. 2006. Farmacología Veterinaria (3ªEd) Ed. McGraw HILL interamericana. p.611, 651,631.
19. Norma Oficial Mexicana (NOM -062-ZOO) 1999.Especificaciones Técnicas para la Producción, Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio. p.9, 11-12, 20, 23, 26,37-43.
20. Norma Oficial Mexicana (NOM-029-ZOO) 1995.Características y Especificaciones para las Instalaciones y Equipo de Laboratorio de Prueba Y Análisis en Materias Zoonosanitaria.p.3, 4 6,7.
21. Martínez, C. A. C. y Stepke, L.F. 2007. El Animal como Sujeto Experimental Aspectos Técnicos y Éticos. (1ªEd) Ed. p.47-48, 51-55.
22. Machota, V.S.; Duran, P.S; y Mateos. E. 2002. Manual de Microbiología Veterinaria. (1ªEd) Ed. McGraw-Hill. Interamericana.p.166.
23. Merchant, A. L y Packer, A. R. 1980 Bacteriología y Virología Veterinaria. (3ªEd) Ed. Acribia.p.11.
24. Martínez, P .R.J. 2013 Manual de Anestesia y Analgesia en Pequeñas Especies. (1ªEd) Ed. El Manual Moderno. p. 208-210.
25. Méndez, A.L. 1966. Historia de la Medicina. (4ªEd) Ed. Interamericano. P.444,446,452.
26. Madigan, T. M.; Martinko,M.J.; Dunlap,V.P. y Clark,P.D.2009. Biología de los Microorganismos. (12ªEd) Ed. Pearson Addison Wesley. P. 16,19.
27. Olivares, V.A.; Ramírez, B.E. y Herrera.V.G. 1997. Bases de Salud Pública para Estudiantes de Medicina Veterinaria. (1ªEd) Ed. Mundi- Prensa.p. 35, 36.

28. Ruiz, C.R.1983. Parasitología Veterinaria (8ªEd) Ed. Continental. P. 19-20.
29. Quiroz,R.H. 1984. Parasitología y Enfermedades Parasitarias de Animales Domesticos (1ªEd) Ed. Limusa. p. 17-18, 28.
30. Roca T. 2004. Manual de Cunicultura Hoffmann. (1ªEd) Ed.Ciscato.p. 14 – 16.
31. Sánchez, N.O y Gonzales, H. R. 2004. Manual en Ciencias de los Animales de Laboratorio. (1ªEd) Ed. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiban.p. 13-14, 25-26 -28.
32. Templeton, S. G. 1974. Cría del Conejo Domestico Ed. Continental. p. 85-86.
33. Taibo, A. R.1999. Cirugía en Pequeños Animales. (1ªEd) Ed.Inter-Medico.p.136.
34. Vadillo, C.A 2009. Cirugía en Pequeños Animales. (3ªEd) Ed. El Servier p.131-132.
35. Zuñiga, M.; Tur, A.J.; Milocco, N. S. y Pineiro, R. 2001.Ciencia y Tecnología en Protección y Experimentación Animal. (1ªEd) (Vol. I).Ed. Interamericana. p 3-8,24-25,32-35,361-362, 364-367.
36. Zevallos, V. B. H.; Hernández, G. L. J.; Marinez. y Ruiz ,T.P.M.A. 2013. Farmacología Básica y Clínica. (12ªEd) Ed. McGraw Hill.p.1-11.